

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1961

THÈSE

N°

51

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Nour-Eddine TERRAS

Né le 7 mars 1930, à Bizerte (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le

196

LES
HYPERPLASIES CONGENITALES
DES SURRENALES
à la période anté-pubertaire

Président : M. DE GENNES, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1961

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

--:--:--:--

ANNEE 1961

T H E S E

II°

pour

L E D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

TERRAS Nour Eddine
Né le 7 Mars 1930 à BIZERTE
(Tunisie)

--:--:--:--

Présentée et soutenue publiquement le

1961

--:--:--:--

LES HYPERPLASIES CONGENITALES DES SURRENALES

A LA PERIODE ANTE-PUBERTAIRE

--:--:--:--

Président : Monsieur le Professeur De GENNES

--:--:--:--

P A R I S - 1 9 6 1



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales	Broussais DE GENNES (L.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
Baudelocque	N...
Port-Royal	VARANGOT (J.)
Tarnier	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	MICHAUX (L.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	LELONG (M.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	FEY (B.)
Clinique urologique (Cochin)	DJOURNO (A.)
Electrophysiologie médicale (<i>chaire à titre personnel</i>)	GROUD (A.)
Embryologie	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	DEPARIS (M.)
Hygiène des collectivités (<i>chaire à titre personnel</i>)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	JOANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive	DESOILLE (H.)
Médecine du Travail	PIÉDELÈVRE (R.)
Médecine légale	GALLIARD (H.)
Parasitologie	COUVELAIRE (R.)
Pathologie chirurgicale	LAVIER (G.)
Pathologie exotique	LENÈGRE (J.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (<i>chaire à titre personnel</i>)	N...
Pathologie médicale	GARCIN (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	CHEYMOL (J.)
Pharmacologie et matière médicale	BINET (L.)
Physiologie	BARGETON (D.)
Physiologie (<i>chaire à titre personnel</i>)	DOGNON (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET (G.)
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) <i>pr. s. ch.</i> BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Bactériologie	NÉVOT (A.) <i>pr. s. ch.</i> BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
		Biochimie médicale	DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i> SCHAPIRA (G.) <i>m. conf.</i>

MM.

Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.) <i>m. conf.</i>
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie .	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Embryologie . . .	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie . . .	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.)
Obstétrique . . .	{ MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	{ BRUMPT (L.C.) <i>pr. s. ch.</i> CHABAUD (A.)
	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) <i>agr. per</i> LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)

MM.

Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÆPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUISSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>m. conf.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture	JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i> BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i> DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i>
Pneumo- Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . .	ABOULKER (P.)	Clinique neuro- rhumatologique	DE SÈZE (S.)
	AMELINE (A.)	Clinique obstétricale . . .	GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)		LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.) <i>pr. s. ch.</i>	Clin. pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAT (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Biochimie médicale	ETTORI (J.) <i>prof. à titre personnel</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A qui je dois tout.

A MA FEMME ET MA FILLE

En témoignage de ma tendresse.

A MES FRERES ET SOEURS et plus
particulièrement à HAMADI

A qui je dois beaucoup.

A MON COUSIN le Docteur GASFI
et SA FEMME

Preuve de ma grande sympathie.

A MES AMIS

TAHAR et HEDI

BEN ROMDANE et M'HAMED SANA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550206_0019

A MONSIEUR LE PROFESSEUR De GENNES
Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital Broussais
Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.

Hommages respectueux.

LES HYPERPLASIES CONGENITALES DES SURRENALES

A LA PERIODE ANTE-PUBERTAIRE

-:-:-:-

Comme ce fut souvent le cas en médecine en général, mais en endocrinologie en particulier, les divers syndromes furent d'abord connus par leurs aspects anatomopathologiques avant que tous leurs détails cliniques et surtout biologiques aient pu être précisés.

Dans le cas particulier des hyperplasies congénitales des surrénales, cependant connues depuis plus d'un demi-siècle, la succession des phases anatomopathologiques, cliniques, puis biologiques s'explique facilement, puisqu'il fallut que les techniques de laboratoire s'affinent et se précisent de plus en plus, pour que les particularités du syndrome hormonal puissent être distinguées les unes des autres.

Intérêt dogmatique puissant par conséquent, offert par l'étude des hyperplasies surrénales qui ont perdu ces dernières années leur unité physiopathologique pour revêtir des types biocliniques différents;

mais intérêt pratique aussi, puisque grâce à une hormonothérapie substitutive permise par les préparations offertes au clinicien par le biochimiste, et aussi orientée selon les constatations cliniques et humorales faites dans chaque cas particulier, on a réussi aujourd'hui à maintenir en vie, dans des conditions quantitatives et qualitatives assez satisfaisantes, des enfants autrefois promis à une mort rapide : ce qui explique qu'à la phase des constatations purement nécropsiques, ait succédé une phase cette fois bioclinique, beaucoup plus encourageante par conséquent.

On sait depuis plus d'une cinquantaine d'années que les états de virilisme, de pseudo-hermaphrodismes féminins, peuvent dépendre d'une hyperplasie des surrénales : c'est ce qu'indiquait dès 1905 J. FIBIGER. Mais il fallut attendre 1925 et l'observation de R. DEBRE et G. SEMELAIGNE pour que l'on dispose d'un cas d'hypertrophie surrénalienne congénitale avec survie - très médiocre d'ailleurs, sans aucune prise pondérale - jusqu'à l'âge de 10 mois.

Mieux connus les syndromes biologiques déterminés par ces hyperplasies congénitales des surrénales, et mise au point une hormonothérapie substitutive appropriée aux déficits constatés, les observations changèrent de caractères. Et l'on distingua diverses formes biocliniques de ces hyperplasies congénitales des surrénales. Deux surtout ont retenu l'attention : une forme hypertensive, rare d'ailleurs, une forme donnant des manifestations addisonniennes, par conséquent, deux syndromes diamétralement opposés, avec cependant un point de départ organique commun.

En 1950, MILTON et ses Collaborateurs décrivaient un cas d'hyperplasie corticosurrénale donnant lieu à un pseudo-hermaphrodisme féminin, mais avec des symptômes de la série addisonnienne.

WILKINS à partir de 1951, consacra d'importants travaux à l'hyperplasie congénitale des surrénales, et montra l'efficacité d'un traitement cortisonique au long cours : on disposait donc des moyens d'assurer la survie des enfants porteurs de surrénales hyperplasiées.

Le syndrome d'hyperplasie congénitale des surrénales reçut de R. DEBRE et Collaborateurs une description désormais classique, qui attacha à ce tableau bioclinique et organique les noms de FIBIGER et de DEBRE. JULIEN MARIE et ses Collaborateurs en rapportaient un cas en 1952, tandis que MASON et MORRIS, l'année suivante, s'attachaient surtout à préciser les caractères métaboliques d'une hyperplasie corticosurrénalienne congénitale. M. JEUNE et CHARRAT en 1953 répertorient les syndromes corticosurrénaux congénitaux. R. DEBRE et ses Collaborateurs, l'année suivante, signalent un nouveau cas avec manifestations addisonniennes et montrent comment l'implantation hormonale de D.O.C.A. peut améliorer l'état bioclinique. Cas de BERNHEIM en 1954 également, puis travaux de EBERLEIN et BONGIOVANNI consacrés à la forme hypertensive de l'hyperplasie surrénale congénitale (1955); observation de GHINS, cas mortel rapidement de HATT; toutes ces publications montrent que l'intérêt est tourné vers ces hyperplasies congénitales des surrénales. BARDIER et ses Collaborateurs rapportent en 1957 un nouveau cas avec symptomatologie addisonnienne. En 1958, les travaux de DYRENFORTH, ceux de BRICAIRE à propos d'une forme hypertensive d'hyperplasie congénitale des surrénales, de WILKINS et tout récemment, l'observation de GHINS avec bonne survie, montrent combien la question est à l'ordre du jour.

Nous mêmes, au seuil d'une carrière médicale que nous voudrions orientée au moins en partie vers l'endocrinologie, véritable clef actuelle de la plupart des aspects de la pathologie et surtout de la physiopathologie, nous nous sommes particulièrement intéressés à ces hyperplasies congénitales des surrénales, mais notre travail ne s'occupera que des formes précoces, chez le nouveau-né, le

nourrisson et le petit enfant, et nous laisserons de côté les hyperplasies congénitales à manifestations post-pubertaires, les virilisations de la femme pubère. Dans ces formes congénitales à manifestations précoces, on distingue habituellement trois types cliniques :

le virilisme simple,

le virilisme accompagné d'hypertension,

le virilisme avec manifestations de la série addisonnienne.

Ce sont les deux dernières formes, classiques mais finalement assez rarement observées, qui retiendront particulièrement notre attention.

Nous les étudierons successivement :

sous leur aspect clinique, ce qui nous montrera les difficultés possibles du diagnostic, et l'importance du syndrome biologique qui en est le substratum; nous verrons également que le pronostic est loin d'être favorable, même si le déséquilibre hormonal est constaté et dans la mesure du possible corrigé par traitement hormonal;

sous leur aspect physiologique, et c'est ainsi que les diverses sécrétions hormonales, en excès ou en défaut, prennent toute leur signification; sous leur aspect thérapeutique enfin; la découverte et l'emploi de la cortisone ont apporté dans le traitement de ces hyperplasies congénitales surrénales un moyen d'assurer un équilibre hormonal compatible avec la survie; encore faut-il tenir compte de la forme bioclinique de ce trouble, et en cas de manifestations addisonniennes, par exemple, ajouter à l'hormonothérapie substitutive l'élément qui lui manque, et qu'on apporte actuellement sous forme d'implants de DOCA.

C'est là une nouvelle indication de l'hormonothérapie surrénale substitutive qui, comme dans le cas de la maladie d'Addison par exemple, a complètement transformé le pronostic immédiat et peut-être éloigné d'un déséquilibre endocrinien jugé, jusqu'à ces dernières années, comme au-dessus des ressources de la thérapeutique.

II - E T U D E C L I N I Q U E

Les formes congénitales de l'hyperplasie des surrénales entraînent une virilisation qui se traduit différemment selon le sexe du petit malade :

masculinisation incomplète des organes génitaux externes chez la fille, avec hypertrophie clitoridienne, associée ou non à une coalescence plus ou moins étendue des grandes lèvres. Parfois cependant, la coalescence est telle qu'un urètre pénien est véritablement réalisé, le sinus urogénital s'ouvrant au sommet du gland. On risque alors de considérer qu'il s'agit d'un garçon normal atteint de cryptorchidie, et la recherche du sexe chromatinien par l'étude du frottis buccal est nécessaire. Par ailleurs, entre le pseudo-hermaphrodisme féminin par syndrome adrénogénital, et les autres anomalies de la différenciation sexuelle, l'existence d'une hypersécrétion de 17-cétostéroïdes tranchera le diagnostic. Mais cette hypersécrétion, il ne faut pas l'oublier, est physiologique pendant les premières semaines de la vie, où il peut atteindre 2 mg,5 par jour. Il faut donc refaire ce dosage plus tardivement. La présence d'un taux anormalement élevé d'androgènes chez l'enfant de plus d'un an va entraîner une croissance accélérée, un développement osseux anormal, une croissance précoce des poils pubiens qui, dans ces cas pathologiques, vont apparaître entre la première et la troisième année de la vie.

Chez les enfants de sexe masculin, le tableau est cette fois encore, celui d'une puberté précoce, d'une macrogénitosomie comme on l'observe dans le syndrome adrénogénital. En l'absence de traitement, les testicules peuvent demeurer petits, infantiles, sans que ce symptôme soit constant.

Il semble fréquent que dans la forme avec fuite sodique, en particulier si elle frappe un enfant de sexe masculin, la mort intervienne avant que les éléments sur lesquels le diagnostic se fonde deviennent apparents. Pendant les premières semaines de la vie, ces enfants deviennent progressivement anorexiques, irritables; des vomissements se produisent, le poids reste stationnaire. Puis brusquement éclate un syndrome aigu de déshydratation avec collapsus vasculaire et, en l'absence de traitement correcteur, mort rapide. Ici encore, le diagnostic se fondera sur le syndrome biologique dominé par l'hyperkaliémie et l'hyponatrémie.

La répartition des trois formes biocliniques de l'hyperplasie congénitale des surrénales est illustrée par la série de 87 malades observés par L. WILKINS. Cet auteur trouve en effet : 52 fois, un tableau de virilisme seul intéressant 41 fois le sexe féminin (encore que sept de ces enfants aient été déclarés à la naissance du sexe masculin); 30 fois, il existait, outre le syndrome de virilisation, une déperdition sodée, donnant une symptomatologie pseudo-addisonnienne; 24 fois il s'agissait dans ce groupe d'enfants de sexe féminin, 6 fois d'enfants de sexe masculin. 5 fois enfin, le syndrome de virilisme par hyperplasie des surrénales a pris la forme hypertensive; il s'agissait trois fois de filles, et deux fois de garçons. Soit un total de 87 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales, 68 filles et 19 garçons.

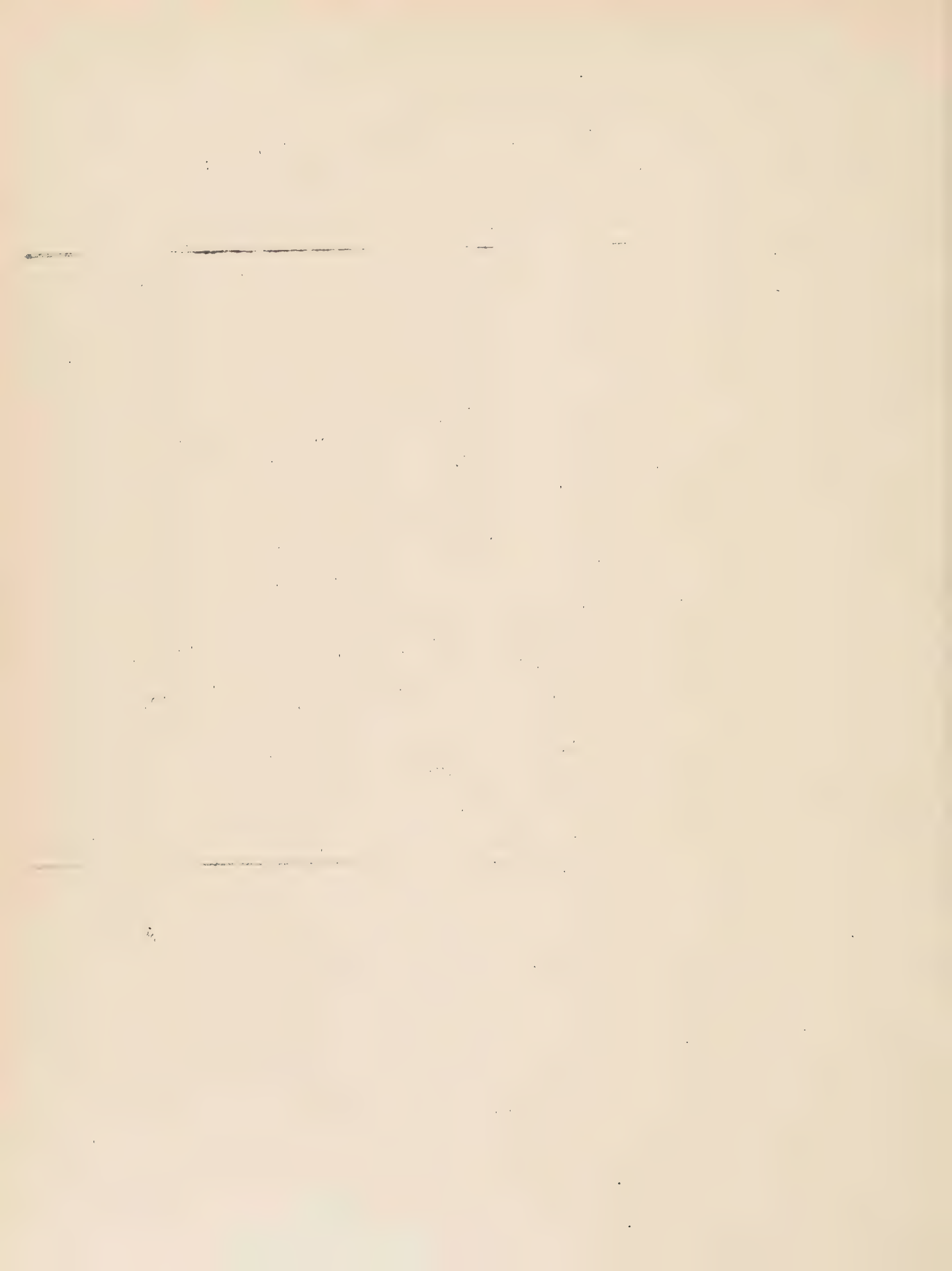
Sur douze enfants qui n'ont pas pu être traités, 8 ont survécu et 4 sont morts : soit une mortalité de 33 %. Sur les 75 enfants traités par la cortisone, 71 ont survécu, 4 sont morts : soit une mortalité de 6 % environ.

Citons quelques observations résumées :

Cas de J. HATT et B. VAUZANGES (1957)

Ces auteurs rapportent un cas d'hyperplasie surrénalienne mortelle chez un nouveau-né. Il se caractérise, comme il est de règle, par l'existence d'un sinus urogénital, d'un clitoris péniforme et par des vomissements incoercibles apparus dès les premiers jours. L'élévation de la kaliémie qui atteignait 235 mg par litre, et celle des 17-cétostéroïdes, à 220 mg par jour, exprimaient le trouble des fonctions surrénaliennes. En dépit du traitement spécifique, cortisonique, très rapidement institué, l'enfant devait mourir au trentième jour. L'autopsie devait révéler une augmentation importante du volume des surrénales, qui prenaient un aspect cérébriforme. A l'examen microscopique, on a été frappé par la considérable hyperplasie du cortex surrénalien. Au niveau des ovaires enfin, on a noté l'extrême abondance des follicules primordiaux. Cette hyperplasie congénitale des surrénales, dite syndrome de DEBRE-FIBIGER, a été décrite par P. GHINS en 1956 chez un enfant de sexe masculin, traité depuis l'âge de trois semaines et âgé lors de l'observation, de 18 mois. A côté des signes classiques de l'insuffisance en minéralocorticoïdes et de l'hypersécrétion d'androgènes, cet enfant a présenté tardivement des troubles de la glycorégulation, et fait des comas hypoglycémiques. Le traitement entrepris pour corriger l'équilibre électrolytique et pour assurer une croissance satisfaisante, enfin pour ramener à la normale la sécrétion des 17-cétostéroïdes, s'est heurté à maintes difficultés.

Le cas de BERNHEIM et R. FRANCOIS enfin concernaient une hyperplasie congénitale des surrénales, syndrome de DEBRE-FIBIGER observée à sa phase terminale et dominée par l'hyperkaliémie, les



troubles cardiaques, et les lésions organiques de myocardite parenchymateuse :

cet enfant a été étudié par l'ionogramme, l'électrocardiogramme puis, l'évolution ayant été mortelle, par l'examen histologique des différents organes, en particulier le myocarde et les surrénales.

Intra vitam, l'hyperkaliémie était considérable et atteignait 10 m.Equ. ce qui expliquait les importantes altérations du tracé électrocardiographique (ce qui est observé dans des conditions expérimentales, et aussi dans des états pathologiques autres que l'hyperplasie surrénalienne congénitale).

Les graves altérations histologiques constatées ici au niveau du myocarde s'expliquent également par la brutale hyperkaliémie : ces lésions sont apparues sous la forme de foyers nécrotiques, de segmentation des fibres, et surtout de disparition des fibrilles, la fibre myocardique étant réduite à son squelette sarcolemnique.

Une observation de DEBRE et Collaborateurs a parfaitement illustré l'hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes :

L'enfant est né à terme, pesant 3 kg 500. On note immédiatement des malformations des organes génitaux externes qui font hésiter sur le sexe réel du nouveau-né. Finalement il est déclaré comme garçon. Des vomissements fréquents apparaissent entraînant un état de dénutrition progressive. Hospitalisé à l'âge de 13 jours, il présente un état très alarmant : déshydratation sévère, dénutrition poids de 3300 grammes, vomissements très fréquents; au niveau des organes génitaux, les deux grandes lèvres sont hypertrophiées, donnant un aspect de bourse vide de testicules; le clitoris est

très développé avec une longueur de 2 cm sur la face dorsale, 1 cm sur la face ventrale, avec un capuchon cutané d'allure préputiale terminé par un gland portant une fossette. A 1 cm au-dessous de la terminaison du clitoris, se trouve une gouttière en U ouverte vers le haut, dans l'anse de laquelle se trouve l'orifice urétral.

Une sonde introduite dans cet orifice conduit à la vessie. On ne constate pas d'orifice vaginal : par conséquent, en ce qui concerne la morphologie génitale externe, il s'agit de sexe masculin.

On pense à un syndrome adrénogénital avec insuffisance surrénale, et on demande divers dosages :

le chlore et le sodium sont anormalement élevés dans les urines pour l'âge du nourrisson, ce qui, joint aux vomissements répétés, appauvrit l'organisme en chlorure de sodium;

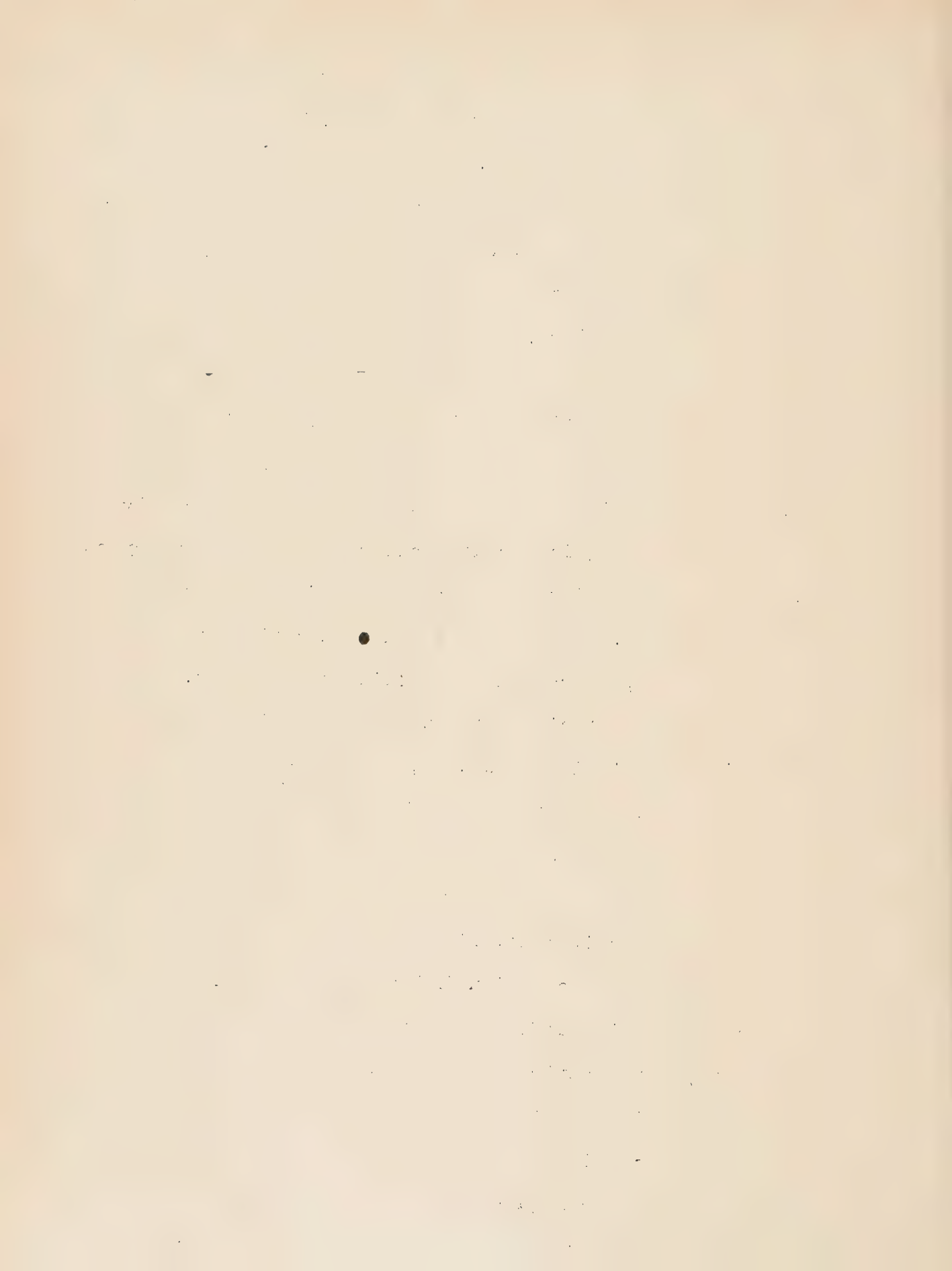
Dans le L.C.R. (l'état de collapsus interdisant la prise de sang) le chlore et le sodium sont modérément abaissés. Fuite urinaire du chlore et du sodium, élévation du potassium dans le L.C.R., témoignent de l'insuffisance en hormones minéralo corticoïdes; les 17-cétostéroïdes urinaires sont très augmentés : 9,5 mg par 24 heures, au lieu du taux normal de 0,5 mg/24 heures pour cet âge.

Il faut conclure ici à l'opposition entre l'hypersécrétion androïde et l'insuffisance minéralo-corticoïde. Sur les clichés un refoulement et un élargissement du cadre duodéal seraient en faveur d'une tumeur rénale ou pararénale.

Le traitement institué d'urgence est celui de l'hyperplasie congénitale des surrénales; DOCA par voie intra-musculaire, 2 mg par jour, 2 g de chlorure de sodium par voie buccale, dans l'ali-

mentation; cortisone en injections de 25 mg par jour, par voie intra-musculaire, afin de freiner l'hypersécrétion androgénique. Enfin, des antibiotiques, pénicilline et streptomycine, sont donnés à titre préventif.

L'amélioration porte sur la diminution de fréquence des vomissements, le retour à une température normale, jusque là à 35°. On augmente la dose de DOCA et de chlorure de sodium, 4 mg par jour la première, 4 g le second; et une amélioration réelle s'amorce avec reprise pondérale sensible, disparition des vomissements, amélioration de l'état général aussi. On ramène progressivement le sel à 2 g et la DOCA à 2 mg, la cortisone à 12 mg, 5. La réapparition subite des vomissements avec fièvre à 39° et diarrhée liquide, chute pondérale rapide, leucocytose à 38.000 avec polynucléose à 80 pour 100, fait diagnostiquer une infection entérale. On donne de la chloromycétine et la DOCA est élevée à 3 mg, le chlorure de sodium à 3 grammes. L'ionogramme est très perturbé, et c'est bien une poussée d'insuffisance surrénale aiguë qu'il s'agit de juguler, déclenchée par l'infection digestive sans aucun doute. On perfuse 350 cc de sérum physiologique par voie veineuse par 24 heures 400 cc de sérum glucosé et les doses de DOCA et de chlorure de sodium sont élevés à 6 mg et 4 grammes respectivement. L'équilibre électrolytique redevient normal. Un nouvel épisode aigu infectieux, otite, pneumopathie aiguë, déclenche l'insuffisance surrénale : perte pondérale, vomissements, perturbation biologique. On rétablit une fois encore la situation et l'on tente un implant de 100 mg de DOCA avec une dose quotidienne de chlorure de sodium de 5 g et suppression des injections quotidiennes de désoxycorticostérone. A nouveau l'état se dégrade avec grande insuffisance surrénalienne aiguë. On supprime l'implant et l'on reprend les injections



intra-musculaires de DOCA avec 5 g de sel par jour; l'implant qui menace de s'infecter est retiré pour la seconde fois, un troisième implant de 100 mg de DOCA n'évite pas une reprise des accidents d'insuffisance surrénalienne aiguë lors d'une nouvelle otite; on refait les injections et ultérieurement l'enfant semble équilibré par trois pellets de DOCA de 100 mg chacun et 5 g de chlorure de sodium par jour.

En quelques mois cependant, l'hyperandrogénie s'est accentuée : le clitoris s'est allongé, une légère pilosité pubienne est apparue sans signes radiologiques de maturation osseuse excessive. Mais les 17-cétostéroïdes urinaires sont à 10 mois à nouveau anormalement élevés. La cortisone est portée à 25 mg. L'enfant est rendu à sa famille à l'âge de 11 mois, avec pour traitement une injection intra-musculaire de 25 mg de cortisone deux fois par semaine, et 5 g de sel chaque jour à ajouter au régime. L'état est excellent, la courbe pondérale satisfaisante; la kaliémie est normale. La pilosité pubienne, la pigmentation de la région génitale ont disparu.

Cette observation de DEBRE s'est donc caractérisée par : des anomalies génitales, différentes quelque peu de celles du pseudo-hermaphrodisme féminin : hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres, certes, mais absence de sinus uro-génital, d'orifice vaginal.

Sur le plan biologique, l'insuffisance surrénalienne aiguë s'est caractérisée à chaque poussée par une hyperkaliémie alors que la chute du chlore et du sodium plasmatique est demeurée assez discrète. Il a fallu des doses très élevées de DOCA pour abaisser l'hyperkaliémie, mais alors le chlore et le sodium



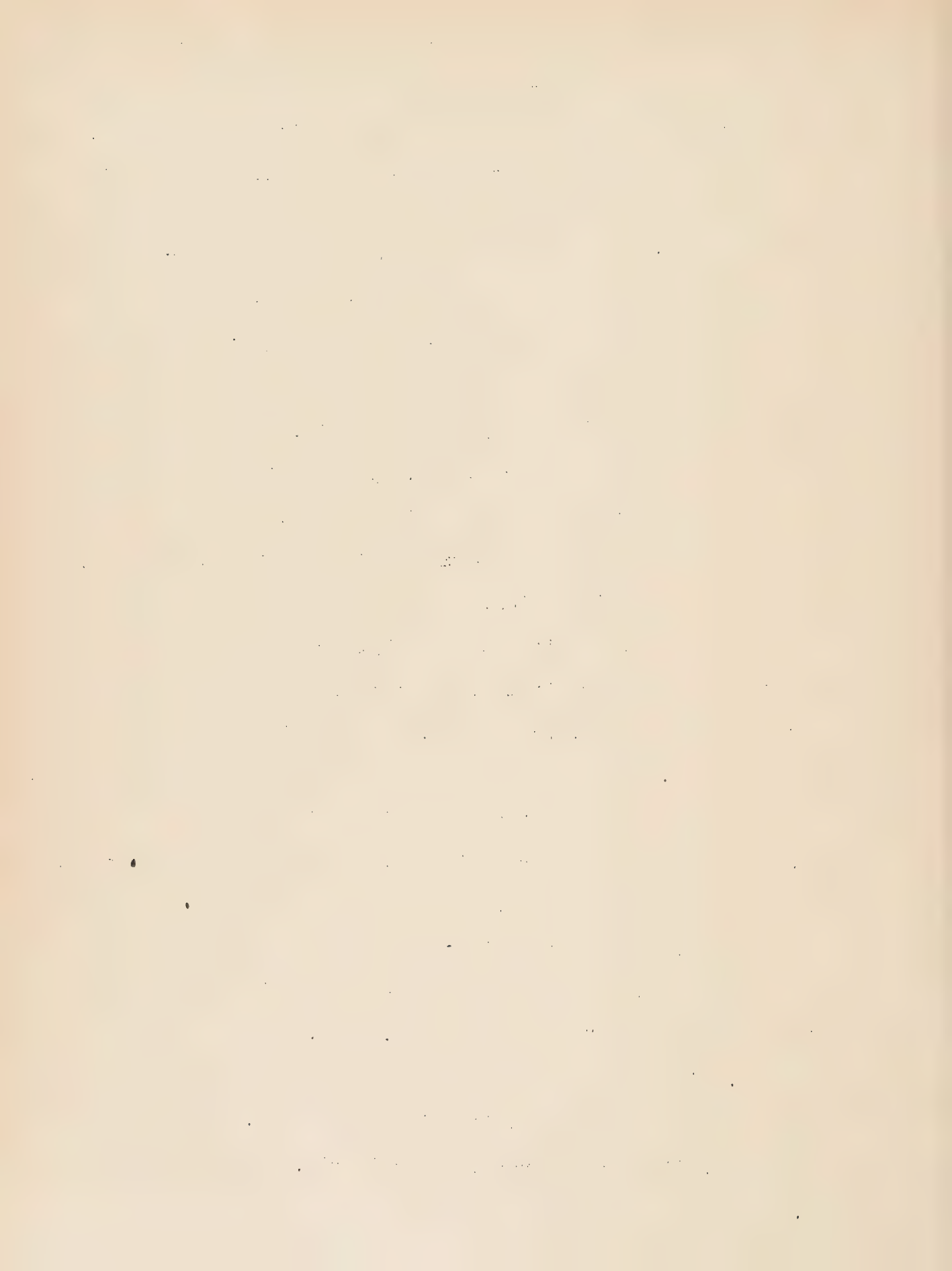
plasmatiques se sont notablement élevés. L'insuffisance cortico-surrénale a donc ici plus influencé le métabolisme potassique que le métabolisme chloro-sodique.

Enfin, le succès de la thérapeutique doit être souligné, car la survie est rarement obtenue, selon DEBRE. En 1954, c'est le onzième cas seulement qui a pu grâce au traitement surmonter ces poussées successives d'insuffisance surrénale aiguë.

BARBIER et ses Collaborateurs ont pu observer un syndrome d'hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes (syndrome de DEBRE-FIBIGER) chez quatre nourrissons dont les âges allaient de 15 jours à un mois. Le premier enfant fut hospitalisé pour déshydratation, hypothermie et vomissements; l'examen physique révéla un gros clitoris et un sinus uro-génital, la mort survint rapidement avec une kaliémie à 11,2 mEq/litre. On ne fit pas de vérification.

Dans le second cas, hospitalisé pour hypotrophie, vomissements et malformations uro-génitales, la mort fut déterminée par une atélectasie pulmonaire. Ici encore, la kaliémie était importante à 5,4 mEq/litre.

Dans le troisième cas, le tableau était dominé par des vomissements, des malformations urogénitales, hypertrophie du clitoris, sinus urogénital, gros coeur, souffle systolique au foyer pulmonaire; enfin, le syndrome biologique était fait d'une kaliémie à 9 mEq/litre, d'une élévation des 17-cétostéroïdes à 1,10 mg, les 17 hydroxycorticoïdes étaient à 0,05 mg. Sous l'influence du traitement, l'ionogramme redevint normal. La quatrième observation enfin concernait une petite fille d'un mois, atteinte de vomissements, d'une hypertrophie du clitoris, avec sinus urogénital.



La kaliémie était à 5,5 mEq/litre, puis par deux fois elle atteignit 10,25 mEq/litre. Les 17-cétostéroïdes étaient à 2,4 mg, les 17 hydroxycorticostéroïdes à 9 mg. L'enfant mourut trois jours plus tard dans un tableau de collapsus. A la vérification, les surrénales étaient hyperplasiées au niveau du cortex.

*

* *

La forme hypertensive de l'hyperplasie congénitale des surrénales peut être illustrée par la belle observation de BRICAIRE, GRAVELEAU et LAUDAT :

il s'agit cette fois d'un garçon de 12 ans, et non d'un nouveau-né, qui réalise un tableau de pseudo-puberté précoce, mais dont le début date de loin. Dès l'âge de trois ans le développement de l'enfant est athlétique, puis la croissance s'accélère, la taille passant, entre 4 et 6 ans de 105 cm à 144 cm, tandis que la voix perd son caractère infantile, que la peau fonce, se couvre de poils. La toison pubienne apparaît à 8 ans, l'enfant doit se raser à partir de l'âge de 10 ans. Si la croissance staturale se ralentit entre 6 et 12 ans (4 cm seulement), par contre le développement musculaire se confirme pour donner à 12 ans une allure athlétique. En ce qui concerne les organes génitaux enfin, les premières érections avec éjaculation datent de l'âge de 6 ans; puis des rapports sexuels (avec des prostituées) ont eu lieu dès l'âge de 8 ou 9 ans, et se répètent depuis. Il existe également des érections fréquentes, et de la masturbation.

A douze ans, l'enfant présente une verge d'adulte, mais des testicules petits, du volume d'une noisette à peine. La voix est grave. L'intelligence est normale, l'enfant est doux et plus stable qu'un

enfant normal du même âge. Pourtant le retard scolaire est considérable.

Les collatéraux du petit malade offrent une pathologie chargée. Mais surtout le troisième enfant mort subitement à 18 mois, avait un sexe qui avait été interprété avec difficulté. Le tableau actuel de pseudo-puberté précoce du petit malade paraît pouvoir être attribué à une hyperplasie congénitale des surrénales, par le début précoce, la découverte dans la fratrie d'un autre exemple d'anomalies génitales.

Les examens complémentaires ont été alors pratiqués : examen radiologique : le squelette est celui d'un adulte; l'urographie montre une surrénale paraissant augmentée de volume à gauche; un rétro-péritoine et des tomographies confirment l'hyperplasie bilatérale des surrénales; examens biologiques : ils montrent l'inertie surrénalienne à l'ACTH, ce qui n'est pas rare dans l'hyperplasie congénitale des surrénales; et aussi une élévation considérable des corticostéroïdes, ce qui est inhabituel dans le syndrome. Une estimation qualitative des corticostéroïdes par la chromatographie sur papier a montré que les taux élevés de corticostéroïdes étaient dus à la présence de composés tétra S. Enfin, un traitement corticothérapique, 50 mg puis 25 mg par voie buccale, puis prednisone 20 mg par jour, a amélioré la situation clinique et biologique. Car un signe avait été frappant dès le début de l'observation : l'hypertension artérielle variant entre 17-11 et 14-9, revenue en treize mois à des chiffres normaux. De plus les testicules ont augmenté de volume.

Mais étant donné la soudure prématurée des cartilages, aucune croissance n'est plus à espérer.

Sur le plan biologique également, la corticothérapie a ramené à la normale le taux des stéroïdes avec disparition des métabolites anormaux, prégnanetriol et composé S.

L'hypertension artérielle est rarement observée dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Nous avons relevé avant le cas de BRICAIRE, sept cas antérieurement publiés, l'un étant de SHEPARD et CLASEN, cinq colligés par WILKINS, enfin un cas de EBERLEIN et BONGIOVANNI . Ces hypertensions ont parfois été des 21-15, 20-10, mais aussi plus modérées, 16-11 ou 17-11.

*

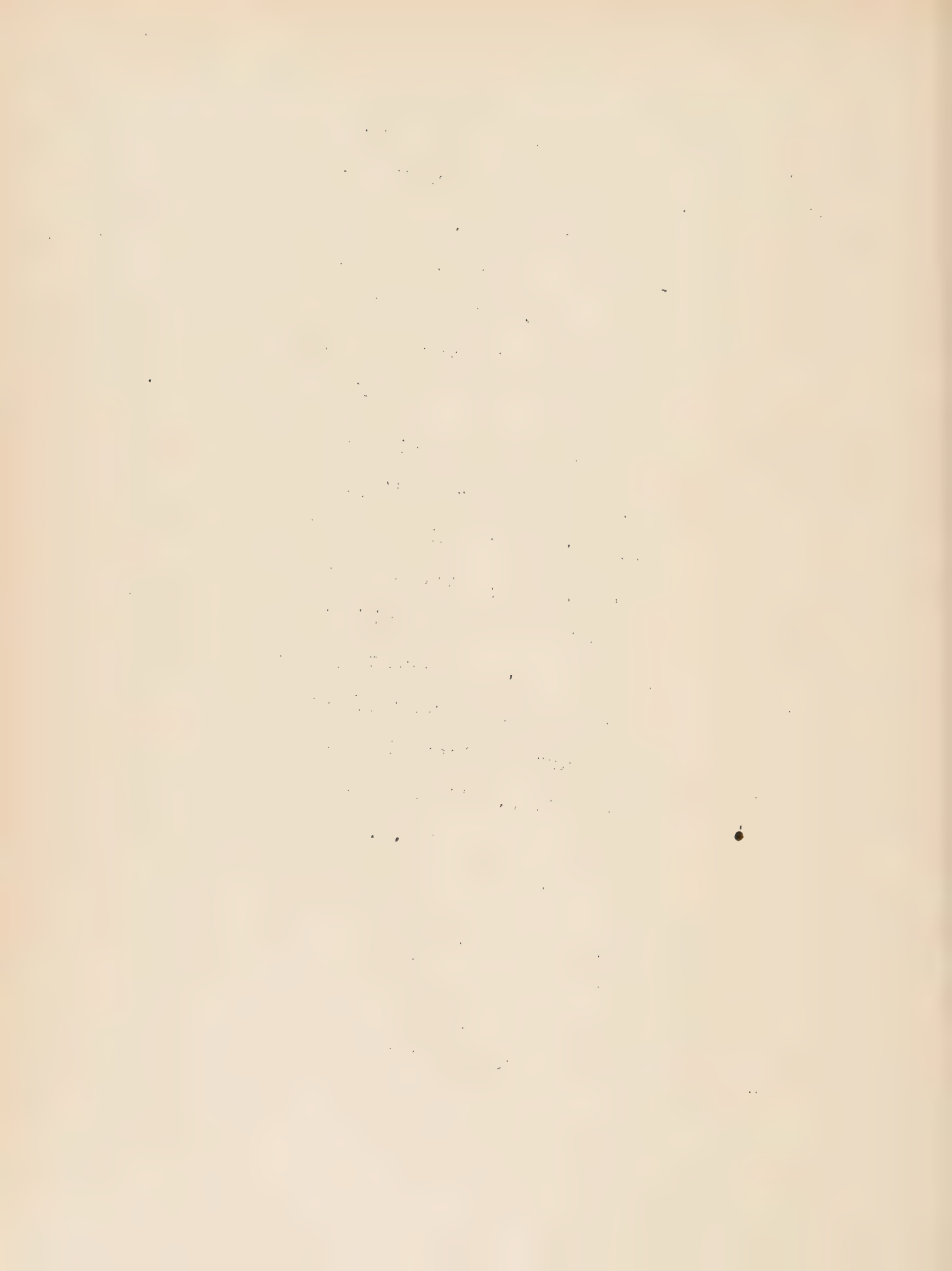
* *

Comment faut-il envisager le pronostic des hyperplasies congénitales des surrénales, et y a-t-il des différences suivant qu'il s'agit de formes hypertensives, ou de formes pseudo-addisoniennes ?

Le pronostic reste difficile à prévoir pour chaque cas particulier. Mais il reste dépendant au premier chef de la précocité et de l'exactitude du traitement hormonal entrepris. La cortisone indiquée dans les deux cas, permet d'éviter l'accroissement des manifestations de virilisation : pilosité, acné, voix grave. Au début, dans le jeune âge, la croissance est toujours accélérée : la cortisone le freinera. La cortisone devra être poursuivie sous le couvert d'une surveillance très stricte, en particulier du taux urinaire de l'élimination des 17-cétostéroïdes, et sur des clichés renouvelés, de l'apparition des poids d'ossification. On pourra ainsi diminuer, espacer les doses de cortisones.

La présence de signes addisonniens cependant est un facteur de gravité dans le pronostic vital des hyperplasies congénitales surrénaliennes. Il existe une insuffisance minéralo-corticoïde à combattre à tous les instants, ce qui permet de voir diminuer la fuite du chlore et du sodium urinaire, et ensuite de réduire la dose de sel et de DOCA, cette dernière étant donnée par voie perlinguale, puis totalement arrêtée. DREAMER et SILVER ont réussi cette stabilisation sans poursuite du traitement.

WILKINS montre cependant combien ces enfants demeurent fragiles et menacés à tout moment d'épisodes infectieux, déclenchant une insuffisance surrénalienne aiguë qui risque d'être irréversible. Pour WILKINS, aucun enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes n'a atteint l'âge adulte. Les récents progrès de la thérapeutique, guidée par des dosages hormonaux toujours plus fins et spécifiques, autorisent pourtant l'optimisme pour l'avenir. Dans le cas des formes hypertensives, l'isolement du composé anormal responsable de cette élévation de la T.A. est un exemple très caractéristique de l'amélioration du diagnostic, donc du traitement et du pronostic, que l'on peut attendre des différenciations toujours plus fines des anomalies biologiques considérées longtemps comme globales : cette période ayant précisément coïncidé avec une évolution fréquemment mortelle du syndrome.



III - E T U D E P H Y S I O P A T H O L O G I Q U E

La formule stéroïdienne des hyperplasies congénitales des surrénales va varier selon qu'il s'agit de formes hypertensives, ou de formes pseudo-addisonniennes.

Dans la forme hypertensive en effet, on trouve d'abord les caractères biologiques propres à l'hyperplasie surrénalienne, c'est à dire une grande élévation du taux des 17-cétostéroïdes et une élimination urinaire importante de prégnanetriol.

Mais les 17-hydroxy-20 cétostéroïdes donnent des chiffres habituellement normaux dans les hyperplasies sans hypertension artérielle. Avec hypertension, au contraire, ces corps sont augmentés ce qui a attiré l'attention de BRICAIRE dans son observation et l'a incité à rechercher l'éventuelle présence d'autres métabolites que ceux du cortisol. C'est ainsi qu'il a pu constater la présence du composé S qui est le delta-4-pregnène-17 alpha 21 - diol-3; 20 dione.

BONGIOVANNI et EBERLEIN ont eux aussi étudié le syndrome biologique d'un cas d'hyperplasie congénitale hypertensive des surrénales et ont ainsi constaté l'élimination du composé S et de ses dérivés. Dans le sang, le composé S a été trouvé dans la fraction plasmatique non hydrolysée, le tétrahydro S dans la fraction plasmatique hydrolysée. Par contre les auteurs américains n'ont décelé aucune trace du composé F ou de ses métabolites. Ils ont isolé dans les urines de leur malade le composé tétrahydro S sous forme cristalline, dans la fraction cétonique. Ces corps n'ont jusqu'ici été identifiés chez l'homme que dans les cancers de la surrénale (BRICAIRE). De la partie non cétonique, BONGIOVANNI a extrait la tétra-hydrodesoxycorticostérone, qu'on ne trouve ha-

tuellement chez l'homme qu'après administration de DOCA. Mais aucune trace de composé F ni de corticostérone ne fut trouvée. Enfin, l'étiocholanolone représentait la fraction des 17-cétostéroïdes neutres prédominant, mais en 11 il n'existait pas de 17-cétostéroïdes oxygénés.

La forme hypertensive des hyperplasies congénitales des surrénales donne donc lieu à une formule hormonale particulière responsable d'ailleurs du tableau bioclinique.

Pour expliquer le syndrome hypertensif en effet, on n'avait jusqu'ici pu invoquer qu'une possible hyperproduction de substances à potentiel minéralocorticoïde que l'on rattachait à une hyperplasie de la glomérulée, parfois constatée. Mais les travaux de WILKINS, de EBERLEIN et BONGIOVANNI, et en France, de H. BRICAIRE de l'Ecole de De GENNES, on peut proposer un mécanisme physiopathologique plus satisfaisant, puisqu'il rend compte des faits connus dans l'hyperplasie congénitale, déterminée par une des formes du dysadrénocorticisme :

"L'Hyperplasie congénitale semble bien dépendre en effet dans tous les cas, d'une rupture qui se produit dans la chaîne de la biosynthèse du cortisol; à la faveur d'une carence en un facteur enzymatique d'hydroxylation" (H. BRICAIRE).

Dans les hyperplasies surrénaliennes congénitales "classiques", sans hypertension artérielle, la rupture s'établit après l'étape de la 17-hydroxyprogestérone, du fait d'un manque de la 21-hydroxylase.

Dans les hyperplasies de forme hypertensive, la cassure se produirait à une étape plus tardive, entre la 17-hydroxy-11 dés-oxy corticostérone (composé S) et le cortisol; à la faveur d'une

carence non plus en 21, mais en 11-béta-hydroxylase. D'où l'élimination, constatée par BRICAIRE, du composé S et de ses métabolites.

Il semble en outre que l'absence de 11-béta-hydroxylase puisse retentir également dans la chaîne de la corticostérone : l'interruption se produisant après l'étape de la désoxycorticostérone, il y a présence anormale de ce composé, qui est on le sait hypertensif et qui pourrait alors rendre compte de l'hypertension artérielle constatée dans ces hyperplasies congénitales surrénaliennes.

WILKINS a déterminé les taux d'excrétion des 17-cétostéroïdes dont l'élévation forme la caractéristique biologique majeure de toutes les hyperplasies congénitales des surrénales ces dosages étant pratiqués à des âges différents et en dehors de tout traitement; ils seront à comparer avec ceux effectués sous corticothérapie, et que nous reproduirons plus loin, au chapitre "thérapeutique".

Excrétion des 17-cétostéroïdes chez des sujets atteints d'hyperplasie surrénale congénitale non traitée (d'après WILKINS)			
Age	Nombre de malades	Taux des 17-céto en mg	Taux normal
0 à 6 mois	19	1 à 10	moins de 0,5
7 à 12 mois	3	3 à 10	moins de 0,5
1 à 5 ans	28	4 à 30	moins de 1
6 à 9 ans	9	11 à 40	moins de 2
10 à 15 ans	6	16 à 50	moins de 10
plus de 15 ans	12	21 à 80	moins de 15

C'est donc exclusivement sur l'élévation anormale des 17-cétostéroïdes en fonction de l'âge, que le syndrome biologique des hyperplasies congénitales des surrénales prennent leur individualité vis à vis des autres formes d'insuffisances surrénales infantiles.

Si dans les formes hypertensives, la formule stéroïdienne est modifiée par la présence du composé S et de ses métabolites, dans les formes pseudo-addisonniennes on constate à côté des altérations classiques, de graves déséquilibres électrolytiques. Les ionogrammes successifs établis par R. DEBRE traduisent, lors des poussées d'insuffisance surrénale aiguë, une augmentation du potassium plasmatique qui chaque fois "fut le témoin le plus sensible de la gravité de la poussée"; la kaliémie a en effet atteint le taux de 10 mEq par litre, en même temps que la diminution du chlore et du sodium plasmatiques demeurerait beaucoup plus discrète. Diverses théories pathogéniques ont cherché à rendre compte des hyperplasies surrénales en général, des formes pseudo-addisonniennes en particulier. Nous avons dit plus haut que l'on a d'abord considéré que le fait primordial de la maladie une hyperplasie de la zone fasciculée de la surrénale. L'insuffisance minéralo-corticoïde était alors considérée comme l'expression d'une insuffisance de développement de la zone glomérulaire "étouffée par la zone voisine hyperplasiée". Les travaux les plus récents permettent de considérer cette interprétation physiopathologique comme inexacte, en particulier puisque dans les tumeurs congénitales surrénaliennes, il n'y a habituellement pas d'insuffisance minéralo-corticoïde. On est arrivé à la conception selon laquelle l'hyperplasie était purement fonctionnelle, sous la dépendance d'une hyperproduction d'A.C.T.H. Restait à expliquer l'hyperfonctionnement

hypophysaire, on l'a expliqué par une insuffisance de sécrétion de l'hormone frénatrice de l'hypophyse, autrement dit une insuffisance de cortisone. On arrive alors à considérer le trouble physiopathologique initial des hyperplasies congénitales surrénaliennes comme une insuffisance de sécrétion de glucocorticoïdes, ou au moins, la sécrétion d'hormones anormales et inefficaces.

MASON en 1953 a fait des constatations en faveur de cette explication : car il a trouvé chez les malades atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales un taux excessif d'A.C.T.H. (objectivé par la chute du taux d'acide ascorbique surrénalien chez le rat hypophysectomisé); et en outre, une inefficacité de l'A.C.T.H. dont l'injection ne provoque chez les malades ni rétention sodique, ni chute potassique, ni éosinopénie du sang circulant; la cortisone, toujours chez les sujets atteints d'hyperplasie surrénalienne congénitale, entraîne la rétention de sel et un notable abaissement de l'éosinophilie sanguine. Le syndrome serait alors conditionné par une incapacité de la surrénale d'élaborer des hormones actives, et la conséquence en serait une hyperproduction d'ACTH par défaut de freinage hypophysaire. Quant à ce dysfonctionnement surrénalien initial, il serait dû, selon MASON, à l'absence des facteurs enzymatiques nécessaires à la transformation des composés C 19 et C 21 en hormones corticosurrénales.

Cette théorie de MASON a été précisée par WILKINS : pour cet auteur, la corticosurrénale est incapable partiellement ou totalement d'assurer la transformation du stéroïde précurseur, la 17-déhydroxy-progestérone, en composé F qui agit en tant qu'hormone



régulatrice du métabolisme hydrocarboné, comme le fait la cortisone. Les processus de synthèse assurés par la cortico-surrénale aboutissent à la formation de stéroïdes anormaux, puisqu'ils ont des propriétés androgènes. L'organisme ne dispose pas de composé F pour satisfaire ses besoins, d'où une réaction hypophysaire d'hypersécrétion d'A.C.T.H., ce qui détermine l'hyperplasie surrénalienne et aussi l'hypersécrétion androgénique.

Les observations biologiques de R. DEBRE et Collaborateurs ont confirmé les hypothèses de WILKINS et de MASON : chez l'enfant atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes, dont nous avons rapporté plus haut l'observation clinique, DEBRE a exploré la réponse corticosurrénale à une stimulation hypophysaire : l'épreuve étant une injection de 12 mg,5 d'A.C.T.H. le premier jour, de 25 mg le second jour et de 50 mg le troisième jour. Des examens ont été faits avant et pendant ce test, numération des éosinophiles, détermination de la glycémie, dosage des glucocorticoïdes et des 17 - cétostéroïdes (G. DELTOUR), avec les résultats suivants :

	Eosinophiles	Glycémie en gr	Glucocorticoïdes	17 céto- stéroïdes
Avant ACTH	365	1,05	6 gamma de formol par 24 heures	6,2 mg par 24 heures
Après 12,5 mg d'ACTH	470	0,96	28,8 gamma de formol par 24 heures	8,02 mg par 24 heures
Après 25mg	405	1,28		

d'après R. DEBRE

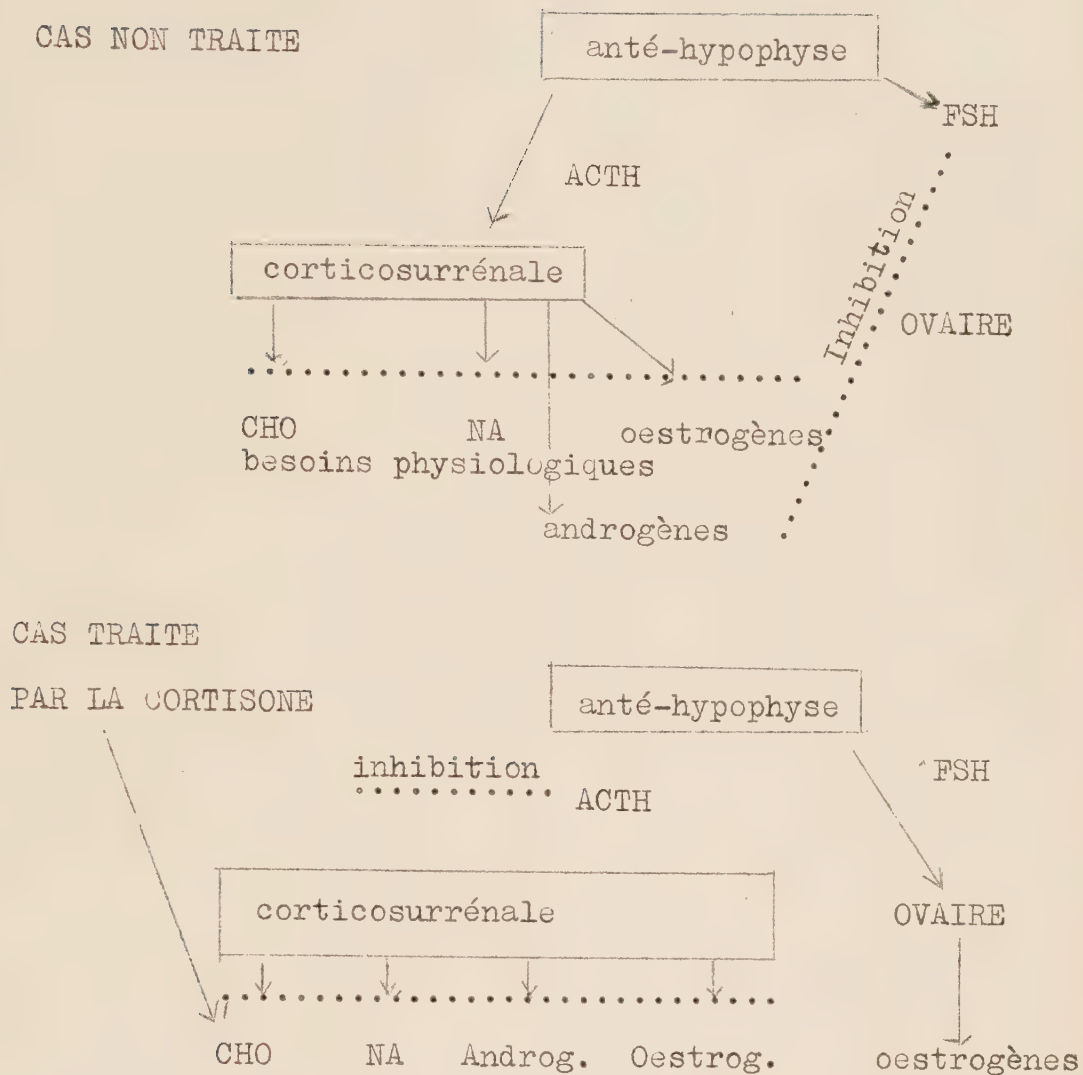
On voit que l'injection d'A.C.T.H. n'a pas entraîné d'éosinopénie, comme le veut l'hypothèse de MASON ou de WILKINS. L'élévation des 17-cétostéroïdes déjà en quantité supérieure à la normale rentre également dans leurs théories.

Mais l'élévation de la glycémie, celle des glucocorticoïdes, montrent au contraire une certaine conservation de la capacité de réponse de la glande. Dissociation des fonctions surrénaliennes en somme, difficile à expliquer.

Si on administre au malade de la cortisone en quantité suffisante (voir schéma ci-après), tout le système hypophyso-surrénalien échappe à cet état de tension ; les sécrétions anormales sont interrompues, et la surrénale est mise au repos.

WILKINS ajoute que parmi les stéroïdes anormaux qui résultent du dysfonctionnement corticosurrénal, il en est qui exercent une action directe sur le métabolisme de l'eau et du sel, et qui ainsi entraînent une augmentation de la diurèse, et une fuite de sodium urinaire. Un composé anormal a été trouvé dans les urines : le prégnanetriol. Ainsi les troubles électrolytiques de l'hyperplasie congénitale surrénalienne à manifestations addisonniennes seraient la conséquence directe du trouble de la synthèse du composé F : et par conséquent, un des aspects du dysfonctionnement cortico-surrénal qui détermine la maladie, et non pas le résultat d'une insuffisance surrénale associée.

Ces recherches physiopathologiques sont évidemment du plus haut intérêt théorique ; mais elles ont également des conséquences pratiques sur le plan thérapeutique, comme nous allons le voir dans le chapitre qui termine notre travail.



d'après WILKINS

IV - E T U D E T H E R A P E U T I Q U E

En Hormonologie, les faits cliniques, biologiques et thérapeutiques sont si étroitement imbriqués, qu'il est pratiquement impossible de les dissocier, et de les exposer isolément, les uns après les autres.

C'est bien ce qui a eu lieu ici, et notre description clinique du syndrome d'hyperplasie congénitale des surrénales a obligatoirement englobé le déséquilibre hormonal et biologique fondamental, alors que l'étude physiopathologique ne pouvait pas passer sous silence le comportement du tableau biologique dans l'affection d'abord non traitée, puis soumise à l'hormonothérapie et à la correction électrolytique imposées par les troubles constatés.

C'est dire que l'exposé thérapeutique sera assez bref, et ne fera, somme toute, que présumer et conclure ce qui a été dit précédemment.

La cortisone reste le traitement de base indispensable à toute hyperplasie congénitale des surrénales, que la forme bioclinique en soit hypertensive, ou pseudo-addisonnienne. A cette corticothérapie de base, toutefois, s'ajouteront les éléments propres à corriger les perturbations qui caractérisent chacune de ces formes.

WILKINS a bien schématisé récemment ce que doit être la corticothérapie des hyperplasies congénitales surrénaliennes. Il a distingué un traitement d'attaque et un traitement d'entretien dont la durée et la posologie dépendent évidemment de l'âge de l'enfant, de la gravité du syndrome d'insuffisance surrénale, de la réponse de la

corticosurrénale et de l'organisme en général au traitement institué :

Doses de cortisone nécessaires pour le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de l'hyperplasie congénitale surrénalienne selon les âges					
Age (en années)	Traitement d'attaque (voie i/mus- cul.)	voie i/muscul.		Traitement d'entretien voie buccale	
		tous les 3 jours	tous les jours	par prise	par jour
au-dessous de 2	25 mg/jour	25 mg ou 37,5	8-12	5 ou 10	15-20
de 2 à 6 ans	50 mg/jour	50 ou 75	16-25	12,5 ou 25	37,5 à 50
plus de 6ans	100mg/jour	75 mg	25	25	50-75

d'après WILKINS

Par voie intra-musculaire, la cortisone n'est absorbée que lentement, en trois jours; par conséquent, une fois la dose de charge fixée et donnée, les injections intra-musculaires pourront n'être faites que tous les trois jours. Par contre, administrée par voie buccale, la cortisone assure un effet de 4 à 6 heures seulement, par conséquent les prises seront renouvelées deux ou trois fois par jour. Les doses quotidiennes de cortisone nécessaires sont deux ou trois fois moins élevées par voie intra-musculaire que par voie buccale. Enfin chez ces petits malades, tout épisode infectieux, toute intervention chirurgicale, réclament une élévation des doses d'entretien, car l'organisme doit faire face au stress et la surrénale est incapable à elle seule

d'y répondre. Les doses de cortisone administrées par voie intra-musculaire et par voie buccale seront donc augmentées, et parfois complétées, si la situation est grave, par des injections intra-veineuses de l'hormone.

On peut également utiliser la prednisone, qui est cinq fois plus active que la cortisone (De GENNES). Entre 4 et 23 ans, BLIZZARD et WILKINS disent l'avoir utilisée à des doses quotidiennes de 5 à 15 mg, en deux à trois prises.

Dans les formes hypertensives, c'est encore la corticothérapie qui est indiquée, et elle s'y montre très efficace. Cliniquement, BRICAIRE a vu les chiffres de la tension artérielle redevenir progressivement normaux; cet auteur s'est adressé à la prednisone, et a dû employer des doses légèrement supérieures à celles efficaces dans les hyperplasies simples, ni hypertensives, ni addisonniennes : 25 mg de prednisone par jour. La formule stéroïdienne redevient quantitativement et qualitativement normale, le composé S disparaît (cas de EBERLEIN et BONGIOVANNI, cas de BRICAIRE) ainsi que ses métabolites, et l'élimination des 17-cétostéroïdes retourne à un taux normal.

Plus encore peut être que dans les autres formes, l'existence de l'hypertension artérielle justifie, dans le traitement de l'hyperplasie congénitale des surrénales, la poursuite quasi indéfinie de la corticothérapie d'entretien, véritable traitement substitutif sans lequel l'organisme ne peut vivre. Lorsqu'il s'agit d'une hyperplasie simple, sans hypertension ni manifestations addisonniennes, certains auteurs pensent en effet qu'une fois assurée l'évolution pubertaire, la corticothérapie peut être interrompue. Dans les formes hypertensives, on peut toujours redouter une nouvelle élévation tensionnelle si la corticothérapie

est interrompue. Mieux vaut donc la poursuivre.

Dans les formes addisonniennes enfin, la fuite de sodium doit obligatoirement être compensée par l'adjonction, à la cortisone, d'un régime hypersalé ou mieux, de l'addition au régime normal, de 2 à 5 g de sel selon les besoins indiqués par les dosages. La DOCA est elle aussi indiquée : on retrouve en somme le traitement de la maladie d'Addison, et l'on peut, comme dans cette dernière, recourir aux implants de DOCA. WILKINS les considère comme étant le traitement le plus sûr. Une fois les pellets résorbés, et le malade restant sous cortisone, cet auteur n'a plus eu besoin d'un traitement adjuvant de DOCA; mais dès que la dose de sel est réduite, on assiste souvent à un retour de la fuite de sodium. C'est pourquoi WILKINS a essayé la 9-alpha-fluorohydrocortisone et la 9-alpha-chlorohydrocortisone, puisque ces deux formes hormonales possèdent à la fois la propriété de freiner la surrénale et d'assurer la rétention sodique. Il a donné des doses quotidiennes de 0,5 mg de fluorohydrocortisone, doses nécessaires pour freiner la surrénale chez ces malades, mais aussi doses qui entraînent en quelques mois l'hypertension artérielle. Par contre les résultats ont été mieux équilibrés avec la chlorohydrocortisone à la dose quotidienne de 5 mg, qui a pu maintenir une freination surrénale satisfaisante et un bon équilibre électrolytique sans hypertension artérielle, alors que le traitement est actuellement maintenu depuis deux ans et demi.

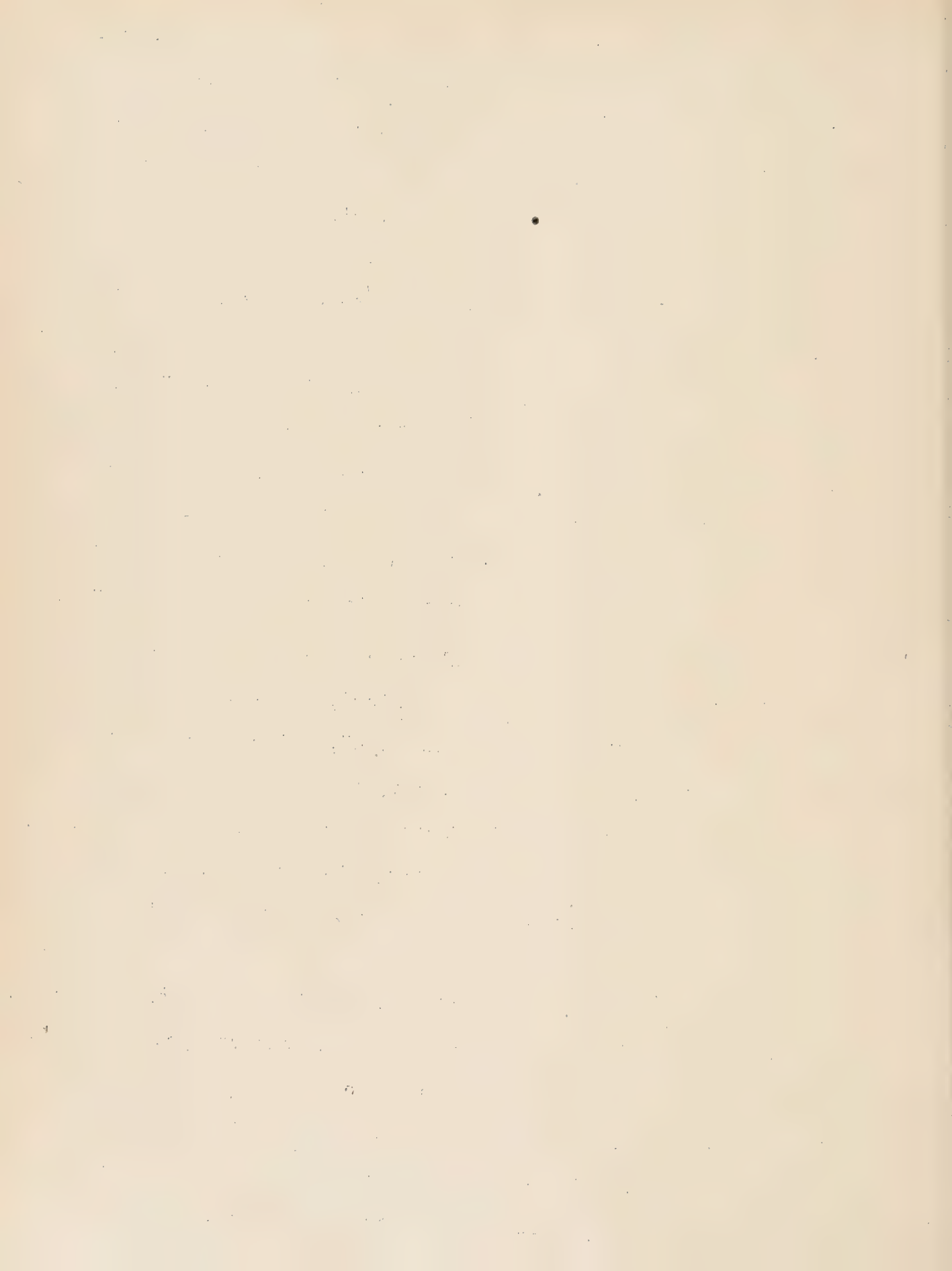
R. DEBRE a traité son petit malade par la DOCA, mais en tenant compte du fait que les doses nécessaires varient selon le stade évolutif. Les enfants atteints du syndrome qui nous

occupe sont extrêmement instables en ce qui concerne la fonction surrénale, et une insuffisance aiguë apparaît à l'occasion des infections les plus minimes : d'où la nécessité d'une adaptation pratiquement,quotidienne des doses nécessaires non seulement de la DOCA, mais encore du chlorure de sodium, en tenant compte de la courbe pondérale, et des données biologiques. Pour un même petit malade, nous avons vu les doses de DOCA varier du simple au triple, de 2 mg à 6 mg par jour, par voie intra-musculaire, les doses de sel oscillant, elles aussi, entre 2 gr et 6 gr par jour. Les grandes insuffisances surrénales aiguës nécessitent parfois des perfusions intra-veineuses de sérum physiologique. A l'âge de 6 mois, le petit malade de DEBRE paraissait équilibré avec 4 mg de DOCA et 5 grammes de sel par 24 heures. La posologie de la cortisone enfin doit être suffisante pour que les 17-cétostéroïdes urinaires redeviennent normaux, c'est à dire inférieurs à 1 mmg par 24 heures. Les doses seront donc d'abord élevées, de l'ordre de 25 mg par voie intra-musculaire et par jour, puis si les 17-cétostéroïdes n'augmentent dans les urines, on pourra diminuer progressivement les doses de cortisone, les donner par voie buccale, et de façon discontinue. DEBRE a réussi ainsi à passer, après quinze jours de cortisone intra-musculaire à la dose de 25 mg, ce qui ramena les 17-cétostéroïdes de 9 mg à 0,15 mg, à la dose buccale de 12 mg,5; mais cette dose a été insuffisante, puisqu'elle a permis l'accentuation de la virilisation et la remontée des 17-cétostéroïdes; elle a donc été portée à 25 mg par jour et par voie buccale, puis, six semaines plus tard, elle a pu être ramenée à 25 mg par voie intra-musculaire deux fois par semaine.

WILKINS insiste sur la nécessité d'un diagnostic et donc d'un traitement précoces, afin que la cortisone soit administrée dès le plus jeune âge. Car si le traitement est entrepris avant l'apparition des poils pubiens, c'est à dire avant l'âge de deux ans, on évite habituellement le syndrome de virilisation on assure une croissance staturale et osseuse normale, qui sera surveillée radiologiquement. Si les doses de cortisone ne sont pas suffisantes pour freiner le taux des 17-cétostéroïdes, l'ossification épiphysaire précoce se fait, avec soudure des cartilages, et arrêt prématuré de la croissance. Il ne faut pas tomber dans l'excès contraire et donner des doses de cortisone trop élevées, car alors la croissance normale serait inhibée, ainsi que le développement osseux : d'où syndrome cushingoïde.

Le pronostic chez les enfants correctement et précocément traités s'est considérablement amélioré; non seulement les poussées d'insuffisance surrénale aiguë, qui comportent toujours un danger vital, sont jugulées, mais encore le développement somatique et sexuel peut s'effectuer normalement. Chez la fille, le développement mammaire, l'oestrogénisation du vagin, l'apparition de cycles menstruels ovulatoires, témoignent d'une évolution sexuelle normale.

Chez le garçon, les testicules atteignent un volume normal, la spermatogénèse a lieu normalement : la puberté prend sa place au moment où le développement osseux correspond à celui d'un âge de 13-14 ans, et non pas à l'âge chronologique réel de la puberté normale. Mais en dehors de ce traitement somme toute préventif, on peut, s'il est entrepris après l'apparition des



premiers signes de virilisation, en obtenir la régression, en particulier en ce qui concerne l'hirsutisme.

Il faut donc bien connaître ces syndromes d'hyperplasie congénitale surrénalienne, en porter le diagnostic dès la naissance, et en entreprendre immédiatement le traitement de substitution, tant hormonal qu'électrolytique : on assurera ainsi à l'enfant, un développement somatique, sexuel et psychique normal, et l'on évitera le désolant spectacle de ces petits malades totalement déséquilibrés dans tous les domaines par une anomalie hormonale profonde qui pose tant de problèmes physiques et psychiques.

V - C O N C L U S I O N S

I. Les récentes acquisitions faites dans le domaine de la physiologie normale et pathologique de la surrénale, ont permis de mieux préciser la nature et l'ampleur du dysfonctionnement survenu au niveau de la corticosurrénale dans les syndromes adrénogénitaux congénitaux. L'hyperplasie congénitale des surrénales, en particulier, avec son syndrome de virilisation, a pu être rapportée à des perturbations fonctionnelles diverses de la sécrétion corticale.

II. On est ainsi arrivé à distinguer une forme marquée par un virilisme pur, une seconde forme dans laquelle au virilisme s'associe une hypertension artérielle, une troisième forme enfin où le virilisme coexiste avec des manifestations de la série addisonnienne.

III. Ces deux dernières formes, assez rares, méritent cependant toute notre attention, tant par le syndrome biologique particulier qui les caractérise, que par l'orientation thérapeutique qu'elles réclament.

IV. Le dysfonctionnement de la corticosurrénale a pu être précisé dans ces diverses formes grâce à des dosages fractionnés qui montrent que l'élimination urinaire accrue des 17-cétostéroïdes n'était pas globale, mais intéressait certains de ses composants : composé S et ses métabolites dans les formes hypertensives, carence du composé F dans les formes addisonniennes.

V. Le traitement de base des hyperplasies surrénaliennes congénitales fait appel à la cortisone; ses dérivés ont été également utilisés. En cas de manifestations addisonniennes, la DOCA, une dose quotidienne de sel, seront ajoutées dans des proportions à fixer selon le déséquilibre électrolytique par fuite de sodium et hyperkaliémie, et selon les résultats cliniques et biologiques ainsi obtenus. L'essentiel est de porter un diagnostic très précoce et d'entreprendre immédiatement la thérapeutique substitutive adaptée à chaque cas et à chaque moment évolutif : ainsi pourra-t-on assurer à ces enfants, autrefois promis à une mort rapide, un développement somatique, sexuel et psychique pratiquement normal.

VU, le Doyen,

Vu, le Président de la
Thèse,

Monsieur le Professeur BINET Monsieur le Professeur De GENNES

VU, le Recteur,

M. SARRAILH

VI - B I B L I O G R A P H I E

- A. BARDIER
H. BOUISSOU
A. DEGAY
J.M. SUC
Hypertrophie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes (syndrome de Debré-Fibiger)
Gaz. Hôp. Paris CXXIX pages 293-300 20 Mars 1957.
- M. BERNHEIM
R. FRANCOIS
A. PERRIN
Y. LOAEC
L. GENEVET
Syndrome de Debré-Fibiger observé à sa phase terminale. Importance de l'hyperkaliémie, des troubles cardiaques et des lésions de myocardite parenchymateuse.
Pédiatrie IX page 361 1954.
- H. BRICAIRE
J. GRAVELEAU
Ph. LAUDAT
Un nouveau cas d'hyperplasie congénitale des surrénales à forme hypertensive. Isolement du composé "S"
Ann. d'Endocrinol. XIX pages 725-733 1958.
- R. DEBRE
G. SEMELAINNE
Hypertrophie considérable des capsules surrénales chez un nourrisson mort à 10 mois sans avoir augmenté de poids depuis sa naissance.
Bull. Soc. Péd. XXIII page 270 1925.
- R. DEBRE
P. MOZZICONACCI
B. LEVEQUE
M. BERCKMANN
Hyperplasie congénitale des surrénales (syndrome de Debré-Fibiger) traité par implantation hormonale.
Soc. Péd. 15 Juin 1954.
- R. DEBRE
P. MOZZICONACCI
R. MANDE
B. LEVEQUE
M. BERCKMANN
Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestations addisonniennes.
Presse Méd. LXII pages 1767-1770 25 Déc. 1954.
- DYRENFORTH
J. Clin. Endocrinol. XVIII page 391 1958.
- W.R. EBERLEIN
A.M. BONGIOVANNI
Congenital adrenal hyperplasia with hypertension : unusual steroid pattern in blood and urine.
Journ. Clin. Endocrinol. XV pages 1531-1534 1955.
Journ. Biol. Chem. I page 223 1956.
- J. FIBIGER
Contribution à l'étude des pseudo-hermaphrodismes féminins.
Virch. Arch. Path. Anat. CLXXXI page 1 1905.
- P. GHINS
Syndrome de Debré-Fibiger chez un enfant de sexe masculin soigné depuis 18 mois
Soc. Péd. 16 Oct. 1956.

- P. GHINS
F. VAN DAELE
Un cas de lithiase rénale opérée chez un enfant atteint de syndrome de Debré-Fibiger (hyperplasie congénitale des surrénales)
Soc. Pédiatrie 27 Octobre 1959.
- J. HATT
B. VAUZANGES
Hyperplasie cérébriforme des surrénales chez un nouveau-né de sexe féminin (syndrome de Debré-Fibiger). Evolution mortelle.
Soc. Péd. Est Nord 1er Juin 1957.
- M. JEUNE
A. CHARRAT
Les syndromes corticosurrénaux congénitaux
Pédiatrie VIII page 307 1953.
- JULIEN MARIE
J. BARBET
S. HEBERT
A. HOUSSEL
F. HOROWITZ
Le syndrome d'hyperplasie cérébriforme des surrénales de la période néonatale (syndrome de Debré-Fibiger)
Arch. Fr. Péd. IX page 785. 1952.
- A.S. MASON
C.J. MORRIS
Congenital adrenocortical hyperplasia
A metabolic study
Lancet CCLXIV page 116. 1953.
- M. MILTON
MAZURSKY
E. SAWAN
Congenital female pseudo-hermaphroditism due to adrenal cortical hyperplasia with associated addisonien like symptoms.
Journ. of Ped. XXXVI page 789. 1950.
- L. WILKINS
R.A. LEWIS
R. KLEIN
et Collab.
Effect of long continued treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone
Am. Journ. Dis. Child. LXXXIV page 484 1952
et Journ. Clin. Endocrinol. IX page 15 1951..
- L. WILKINS
Syndrome adrénogénital
Ann. Endocrinol. XIX pages 841-851 1958.
- L. WILKINS
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence
2ème Ed. Springfield pages 341-542.

T A B L E D E S M A T I E R E S

	<u>Pages</u>
I. INTRODUCTION	1
II. ETUDE CLINIQUE	6
III. ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE	18
IV. ETUDE THERAPEUTIQUE	26
V. CONCLUSIONS	33
VI. BIBLIOGRAPHIE	35

-:-:-:-:-

